

Faut-il abandonner l'halofantrine ?

Dans les années 1980, l'extension rapide de la chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* avait amené le développement de nouveaux antimalariques de synthèse parmi lesquels la méfloquine et l'halofantrine qui, en l'absence d'autre alternative, avaient rapidement pris une place de choix dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Dès sa commercialisation en 1988, l'halofantrine est progressivement devenue l'antipaludéen le plus prescrit. À l'inverse de la méfloquine, elle bénéficiait d'une courte demi-vie, d'une excellente tolérance et de l'absence d'effets graves connus. L'halofantrine a ainsi traversé une véritable « lune de miel », devenant progressivement le premier traitement utilisé dans le traitement des accès palustres du voyageur. Elle avait même été proposée en cure radicale pour éviter les contraintes d'une chimioprophylaxie prolongée.

LE CHOC DE LA « TOXICITÉ » CARDIAQUE

Cet engouement a été brutalement stoppé dès 1993 avec l'apparition de publications sur la toxicité cardiaque du médicament. L'halofantrine a été rendue responsable de plusieurs cas de morts subites ; elle entraînait chez tous les patients traités un allongement significatif de l'intervalle QT

corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme (ECG), et induisait l'apparition de potentiels tardifs ventriculaires lorsqu'un ECG de haute amplification était réalisé.^{1,2}

Ces effets cardiotoxiques, dépendants du taux sérique du médicament, étaient encore plus marqués quand l'halofantrine était prescrite lors d'une deuxième cure thérapeutique effectuée au 7^e jour pour éviter une éventuelle recrudescence plasmodiale,² parfois insuffisante chez certains individus. La parenté structurale de l'halofantrine avec la quinine et la quinidine (présence d'un noyau aromatique, d'un radical azoté et d'un groupement alcool) a longtemps fait penser que la toxicité cardiaque de l'halofantrine était liée à un effet *quinidine like* responsable d'une dispersion de la repolarisation ventriculaire entre différentes zones adjacentes du myocarde. La coexistence de facteurs favorisants comme une hypokaliémie, une bradycardie, l'association d'autres médicaments modifiant l'intervalle QT auraient un rôle « gâchette », favorisant la survenue de troubles rythmiques ventriculaires graves telles que des torsades de pointes. Le rôle des concentrations sériques de l'halofantrine, la présence d'une cardiopathie sous-jacente jouaient aussi un rôle déterminant.³ Les travaux expérimentaux effectués chez le rat, l'étude de la dispersion de l'intervalle QT et de la dynamique nycthé-

mérale de l'intervalle QT, ont permis de mieux préciser le mécanisme de la toxicité cardiaque de l'halofantrine.^{3,4} Elle se comporterait comme un antiarythmique de la classe III de Vaughan-William, où l'on retrouve des antiarythmiques comme le D-sotalol dont les effets proarythmiques sont bien connus. L'halofantrine, comme les autres agents de la classe III, induirait un blocage des canaux potassiques rapides (IKr), cet effet étant plus marqué chez des patients génétiquement prédisposés. Des gènes codant les canaux potassiques (HERG et LQT-1) ont été identifiés dans la genèse du syndrome du QT long congénital et pourraient être impliqués dans l'effet proarythmique de l'halofantrine.

À la lueur de toutes ces données, des recommandations ont été préconisées pour l'emploi de l'halofantrine. Elle devait être délivrée à distance d'un repas (absorption augmentée en présence d'aliments) et prescrite lorsqu'il existait la notion d'un épisode syncopal personnel ou familial, une cardiopathie connue même stabilisée, la connaissance d'une prise médicamenteuse hypokaliémisante (diurétiques, corticoïdes, laxatifs) et de toute médication susceptible d'altérer la repolarisation ventriculaire (quinidine, sotalol, bépridil, astémizole...). La prescription d'un ionogramme et la réalisation d'un électrocardiogramme étaient systématiquement recommandées.

est en règle générale satisfaisante ; le prurit qui survient fréquemment sur peau noire, bien que parfois très invalidant, n'a aucun caractère de gravité et n'est pas d'origine allergique. Il n'y a aucune contre-indication chez la femme enceinte.

Bien que les données de validation soient en règle générale limitées, les autres antipaludiques seraient efficaces. En dehors d'une « erreur » de prescription, le problème peut en effet se poser en cas de doute sur l'espèce, leur identification n'étant pas toujours aisée. La connaissance de leur zone de transmission (fig. 2) peut être d'une aide utile pour le clinicien dans cette situation, sachant que, dans le doute, il faut bien sûr toujours traiter comme s'il s'agissait d'un *P. falciparum*. Si *P. malariae*, par ailleurs rare, a une distribution très ubiquitaire dans les zones tro-

picales superposable à celle de *P. falciparum*, *P. vivax* se rencontre principalement en Asie et en Amérique du Sud, alors que sur le continent africain il est transmis essentiellement sur la côte est (très rare, voire absent, en Afrique centrale et de l'ouest), et *P. ovale* est, à l'inverse, quasiment limité à l'Afrique du centre et de l'ouest.⁸ Ainsi, si un accès était rapporté à *P. vivax* chez un patient revenant par exemple du Mali, le clinicien devrait légitimement remettre en cause l'identification de l'espèce et traiter le patient comme s'il s'agissait d'un *P. falciparum*.

Il est enfin important de signaler aux patients traités pour une infection à *P. vivax* et *P. ovale* que, malgré un traitement bien mené, des recrudescences dans les mois ou années suivants (en règle générale pas au-delà de 4 à 5 ans) sont possibles en raison de la persistance intra-

quement imposées avant la délivrance de la première dose. L'hypokaliémie et un allongement de l'intervalle QTc devaient l'exclure et imposer le recours à un autre antipaludéen. La problématique d'une deuxième cure thérapeutique au 7^e jour, théoriquement plus dangereuse, reste non résolue. La délivrance de l'halofantrine au tiers de la dose préconisée pourrait être proposée. Elle serait suffisante dans la prévention d'éventuelles recrudescences plasmodiales et éviterait la survenue d'un pic plasmatique trop élevé lorsque l'halofantrine est délivrée à pleine dose.⁵

GARDER LE MÉDICAMENT EN MÉMOIRE

Toutes ces précautions ont, en quelques années, donné un coup d'arrêt à la prescription de l'halofantrine dans le traitement de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum*. La quinine orale et la méfloquine devenaient les médicaments de première ligne de l'accès palustre non compliqué laissant la plupart des thérapeutes réservés sur l'emploi de l'halofantrine.

Le sort qui a été réservé à cet antipaludéen peut paraître sévère, car bien d'autres médicaments de la pharmacopée auraient pu subir la même destinée. En dépit de tous ces accidents graves et des nombreuses précautions qui entourent sa

prescription, l'halofantrine garde une efficacité remarquable sur les souches chloroquinorésistantes, et les accidents qui ont été rapportés sont rares, eu égard aux millions de patients traités depuis sa commercialisation. Dans le contexte d'une chimiorésistance qui concerne peu ou prou la quasi-totalité des antipaludiques, l'halofantrine ne doit pas être oubliée. Elle pourrait encore conserver une place et être un recours dans des indications bien choisies. C'est le cas en pédiatrie où elle a toujours été utilisée avec succès sans aucun effet délétère grave constaté.⁶ Il est indéniable, chez l'enfant, que les cardiopathies sont plus faciles à déceler que chez l'adulte et que dans cette tranche d'âge le recours à d'autres médicaments susceptibles de potentialiser la cardiotoxicité de l'halofantrine est moins fréquent.

Chez l'adulte, d'autres traitements sont aujourd'hui possibles avec des associations combinées de deux molécules antipaludiques (artemether-luméfantrine, atovaquone-proguanil) et les perspectives séduisantes offertes par les dérivés de l'artémisinine. Toutefois, pour ces nouveaux antipaludiques le recul est insuffisant, et l'avenir pourrait nous réserver des déconvenues. C'est pour cette raison que l'halofantrine doit rester en mémoire et qu'elle pourrait, dans un arsenal réduit à quel-

ques molécules, retrouver demain une place dans des indications bien choisies, en milieu hospitalier, et en respectant les règles de prescription qui avaient été préconisées lors de la dernière décennie.

Jean-Étienne Touze

Direction centrale du service de santé des armées,
BP 125, 00459 Armées
Courriel : Jetouze@aol.com

1. Nosten F, Ter Kuile FO, Luxemburger C *et al*. Cardiac effects of antimalarial treatment with halofantrine. *Lancet* 1993 ; 341 : 1054-6.
2. Touze JE, Bernard J, Keundjian A *et al*. Electrocardiographic changes and halofantrine plasma level during acute falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 54 : 225-8.
3. Wesche DL, Schuster BG, Wang WX, Woosley RL. Mechanism of cardiotoxicity of halofantrine. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 67 : 521-9.
4. Touze JE, Heno P, Fourcade L *et al*. The effects of antimalarial drugs on ventricular repolarization. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; 67 : 54-60.
5. Touze JE, Perret JL, Nicolas X *et al*. Efficacy of low-dose halofantrine for second treatment for uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1997 ; 349 : 255-6.
6. Imbert P, Laurent C. Traitement du paludisme de l'enfant. Paludisme simple. *Med Trop* 2002 ; 62 : 554-60.

hépatique de formes parasitaires « endormies » (hypnozoïtes) hors d'atteinte de la majorité des antipaludiques. Compte tenu de la gravité des hémolyses chez les patients ayant un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate-déshydrogénase) [dosage indispensable avant toute prescription] et par ailleurs de l'existence de possibles échecs, il est inhabituel dans la tradition française (sans que cela soit justifié par des données d'*evidence-based medicine*) d'utiliser la primaquine en première intention en relais de la chloroquine pour éviter ces recrudescences. La primaquine (8-amino-quinoléine) [disponible uniquement à la pharmacie des hôpitaux sur prescription hospitalière] est en effet pratiquement le seul antipaludique actuellement disponible à avoir une action sur les parasites « dormant » intrahépatiques (le traitement par l'association atova-

quone-proguanil qui a une activité intrahépatique sur *P. falciparum* justifiant en prophylaxie une prise se limitant à une semaine après le retour, a démontré une incapacité à éviter les recrudescences à distance de *P. vivax*).^{7,9,10} En cas de recrudescence, 3 options sont possibles à la suite de la reprise d'un traitement complet par chloroquine : soit compléter par une cure de primaquine, après vérification de l'absence de déficit de l'activité G6PD, à la dose de 15 mg/j pendant 2 semaines ; soit prescrire un traitement préventif par chloroquine pendant 6 à 9 mois à la dose de 300 mg une à 2 fois par semaine ; soit se contenter de retraiter une éventuelle recrudescence « au coup par coup ». En l'absence de déficit en G6PD, la première option apparaît la plus rationnelle, a fortiori chez un patient ayant des recrudescences rapprochées.